

## Educação Médica Contínua

### ALERGIA A PROTEÍNAS DE LEITE DE VACA EM IDADE PEDIÁTRICA – ABORDAGEM DIAGNÓSTICA E TERAPÊUTICA

Marlene Salvador<sup>1</sup>, Marília Marques<sup>1</sup>, Ana Cordeiro<sup>2</sup>, Maria João Paiva Lopes<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Interno de Pediatria Médica/Resident, Pediatrics, Hospital Rainha Santa Isabel - Torres Novas, Centro Hospitalar Médio Tejo

<sup>2</sup>Assistente de Pediatria Médica /Consultant, Pediatrics, Hospital de Dona Estefânia, Centro Hospitalar Lisboa Central

<sup>3</sup>Assistente Graduada de Dermatologia/Graduated Consultant, Dermatology and Venereology, Hospital de Santo António dos Capuchos, Centro Hospitalar Lisboa Central, Portugal

**RESUMO** – A alergia a proteínas do leite de vaca é uma patologia cada vez mais prevalente e de duração mais prolongada. Constitui a alergia alimentar mais comum na primeira infância, atingindo 2 a 3% dos lactentes e crianças. Pode apresentar-se logo após o nascimento, inclusive em lactentes alimentados exclusivamente com leite materno. A apresentação clínica é heterogénea e inespecífica e depende do tipo de resposta imunológica ser IgE ou não IgE mediada. Pode atingir vários órgãos e sistemas, mais frequentemente a pele e o sistema gastrointestinal. Dentre as manifestações cutâneas, a urticária e o angioedema são as mais comuns, seguidas da dermatite atópica, prurido, eritema generalizado e exantema máculo-papular. O elevado número de crianças alvo de suspeita clínica e a realização de um diagnóstico incorrecto da alergia a proteínas do leite de vaca, leva, muitas vezes, a dietas de evicção desnecessárias e até prejudiciais ao seu crescimento e desenvolvimento. Neste artigo é revista a marcha diagnóstica na suspeita de alergia a proteínas do leite de vaca e a abordagem terapêutica de acordo com a gravidade das manifestações e a idade das crianças.

**PALAVRAS-CHAVE** – Criança; Imunoglobulina E; Intolerância à lactose; Hipersensibilidade a leite; Proteínas do leite.

### DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF COWS' MILK PROTEIN ALLERGY IN INFANTS AND CHILDREN

**ABSTRACT** – Cow's milk protein allergy is an increasingly prevalent and more prolonged disease. Cow's milk protein allergy is the most common food allergy in infants with a prevalence of approximately 2% to 3%. It may develop even in exclusively breastfed infants. It can manifest through a wide variety of symptoms depending on whether the type of immune response is IgE or non-IgE mediated. Symptoms and signs related to cow's milk protein allergy may involve many different organ systems, mostly the skin and the gastrointestinal tract. Among the skin manifestations, urticaria and angioedema are likely the most common, followed by atopic dermatitis, pruritus, diffuse erythema and maculopapular rash. Cow's milk protein allergy is suspected clinically in a large number of children. An incorrect diagnostic workup often leads to unnecessary dietary restrictions that may affect growth and development of children. This article presents a practical approach for the diagnosis and management of suspected cow's milk protein allergy according to age and symptom severity.

**KEY-WORDS** – Child; Infant; Immunoglobulin E; Lactose intolerance; Milk hypersensitivity; Milk proteins.

**Conflitos de interesse:** Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

*No conflicts of interest.*

**Suporte financeiro:** O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

*No sponsorship or scholarship granted.*

**Direito à privacidade e consentimento escrito / Privacy policy and informed consent:** Os autores declaram que pediram consentimento ao doente para usar as imagens no artigo. *The authors declare that the patient gave written informed consent for the use of its photos in this article.*

# Educação Médica Contínua

Recebido/Received - Dezembro/December 2013; Aceite/Accepted – Janeiro/January 2014

Por decisão dos autores, este artigo não foi redigido de acordo com os termos do novo Acordo Ortográfico.

## Correspondência:

Dr.ª Marlene Lopes Salvador  
Rua de Coimbra nº 3, 3º Frente  
Santa Maria dos Olivais  
2300-471 Tomar  
Portugal  
E-mail: marlene\_salvador@hotmail.com

## 1. INTRODUÇÃO

A alergia a proteínas do leite de vaca (APLV) é uma patologia cada vez mais prevalente e duradoura. Constitui a alergia alimentar mais comum na primeira infância (2,5% do total das alergias alimentares), atingindo 2 a 3% dos lactentes e crianças<sup>2-10</sup>. No entanto, estudos revelam que uma percentagem muito superior de crianças, entre 5 a 20%, é alvo de suspeição clínica pelos próprios pais<sup>2-4</sup> levando, muitas vezes, a dietas de evicção desnecessárias e até prejudiciais ao seu crescimento e desenvolvimento. A APLV tem um pico de incidência aos três meses de idade<sup>5</sup>, mas pode apresentar-se cerca de uma semana após o nascimento em lactentes alimentados exclusivamente com leite materno (LM) com uma incidência entre 0,4 e 2%<sup>11-13,14</sup>.

## 2. PATOGÉNESE

Os mecanismos imunológicos que estão na base do aparecimento de uma alergia alimentar ainda não são totalmente conhecidos, embora provavelmente resulte de uma ausência de tolerância oral, ou seja, a inexistência de uma resposta ativa do sistema imune a um antígeno apresentado pela mucosa gastrointestinal. Nos doentes alérgicos essa resposta pode ocorrer naturalmente ou ser induzida. Têm sido propostos vários factores predisponentes para a APLV mas nenhum, até à atualidade, foi confirmado. No entanto, parece existir uma predisposição genética, dado que cerca de dois terços das crianças com APLV têm antecedentes de atopia em familiares do primeiro grau<sup>15,16</sup>. Foram descritos vários factores de risco para APLV: prematuridade, antibióterapia e/ou o contacto precoce e esporádico com proteínas do leite de vaca (PLV) *in utero*, através do LM ou através de fórmula para lactentes administrada ocasionalmente<sup>17</sup>.

A APLV é uma reacção imunológica a uma ou mais PLV. O leite de vaca (LV) contém numerosas proteínas das quais oito têm potencial alergénico, sendo a caseína, a  $\beta$ -lactoglobulina e a  $\alpha$ -lactoalbumina as mais frequentemente responsáveis pela ocorrência de APLV<sup>18</sup>. O facto de as PLV constituírem, possivelmente, os primeiros possíveis antígenos alimentares a serem introduzidos na dieta do lactente, pode explicar em parte a alta prevalência e a idade precoce de aparecimento<sup>5,19</sup>.

## 3. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A APLV pode surgir em lactentes alimentados exclusivamente com LM ou com fórmula para lactentes e geralmente ocorre na primeira semana após a introdução do LV. Nos lactentes com aleitamento materno exclusivo a apresentação clínica é geralmente ligeira a moderada<sup>11</sup>, devido à concentração de PLV no LM ser 100.000 vezes inferior à concentração existente nas fórmulas para lactentes<sup>12</sup>, mas estão descritos casos graves de dermite atópica (DA) e de enteropatia perdedora de proteínas<sup>20</sup>.

A apresentação clínica é heterogénea e inespecífica, podendo atingir vários órgãos e sistemas, mais frequentemente a pele (50%-60%), o sistema gastrointestinal (50%-60%) e o sistema respiratório (20%-30%) (Tabela 1).

As manifestações e a sua gravidade dependem do tipo de resposta imunológica: IgE mediada (reacção de hipersensibilidade tipo I) ou não IgE mediada (reacção de hipersensibilidade tipos III e IV)<sup>8,9,19</sup>. As reacções IgE mediadas ocorrem, geralmente, poucos minutos até duas horas após contacto com o antígeno (reacção imediata), com quadros que variam desde sintomas cutâneos ou gastrointestinais, até quadros de anafilaxia potencialmente fatais, mesmo com ingestão

## Educação Médica Contínua

**Tabela 1** - Manifestações clínicas na alergia às proteínas de leite de vaca.

TIPO DE REACÇÃO	MANIFESTAÇÕES	
<b>IgE mediada</b>	Cutâneas	Urticária
		Angioedema
		Dermite atópica
	Gastrointestinais	Náuseas e vômitos
		Dor abdominal
		Diarreia
	Respiratórios	Rinoconjuntivite
		Sibilância e/ou tosse
		Edema laríngeo
	Generalizadas	Anafilaxia
<b>Não IgE mediada</b>	Cutâneas	Dermite atópica
	Gastrointestinais	Refluxo gastroesofágico
		Hematoquésia
		Obstipação
		Esofagite eosinofílica
		Enteropatia perdedora de proteínas
		Proctocolite
	Respiratórios	Hemossiderose pulmonar
	Generalizadas	Anemia ferropénica
		Irritabilidade
		Recusa alimentar
		Má progressão ponderal

de pequenas doses de LV<sup>1,2,9,21</sup>. Este tipo de reacção está presente em mais de metade dos doentes com APLV<sup>8,19</sup> e associa-se a um risco aumentado de alergia alimentar múltipla e desenvolvimento de outras condições atópicas<sup>11,12</sup>. As reacções não IgE mediadas têm manifestações mais tardias, geralmente horas a dias após a exposição ao LV (reacções tardias). Os sintomas predominantes são gastrintestinais e dermatológicos (comumente DA)<sup>12</sup>. No mesmo doente podem ocorrer reacções IgE mediadas, não IgE mediadas e mistas<sup>19</sup>.

O sintoma mais grave é a anafilaxia cujo quadro típico inclui o envolvimento súbito da pele, mucosa ou ambas (por ex. urticária, prurido, eritema, angioedema) e pelo menos um sintoma dos sistemas gastrintestinal, respiratório e/ou cardiovascular. Alguns estudos apontam a APLV como responsável por 11-28% do total de casos de anafilaxia na população pediátrica e até 11% dos casos fatais<sup>22</sup>.

Dentre as manifestações cutâneas, a urticária e o

angioedema são as mais comuns<sup>23,24</sup>. A urticária tem sido descrita em diferentes contextos, nomeadamente inalação<sup>25</sup>, contacto accidental<sup>26</sup> e após a injeção de fármacos contaminados com LV<sup>27</sup>. A urticária de contacto é mais frequentemente observada em doentes com dermite atópica<sup>28</sup>.

A DA é uma manifestação menos frequente. No entanto, 40 a 50% dos lactentes com idade inferior a um ano com APLV apresenta DA<sup>29-31</sup>. Exacerbações da DA podem ocorrer horas a dias após a ingestão de LV e poderão estar associadas tanto a reacções IgE-mediadas como não IgE-mediadas<sup>32</sup>. A sensibilização a PLV pode manifestar-se inicialmente através de DA<sup>33</sup>, mesmo em recém-nascidos com extremo baixo peso<sup>34</sup>. Dos lactentes com DA, aqueles com idade de apresentação mais precoce e maior gravidade da DA têm uma incidência mais elevada de alergia alimentar, incluindo APLV<sup>35-37</sup>, apresentando também níveis de IgE específicas para as PLV mais altos<sup>35</sup>. Estudos revelaram que uma dieta de

## Educação Médica Contínua

evicção pode levar a uma melhoria dos sintomas e a reintrodução do LV pode exacerbar a DA moderada a grave<sup>31,38</sup>, mas apenas em doentes com suspeita clínica apoiada por provas de diagnóstico<sup>39,40</sup>. Assim, nenhum doente deverá ser submetido a dieta de evicção sem uma devida abordagem diagnóstica prévia<sup>41</sup>.

Prurido, eritema generalizado e exantema máculo-papular são também manifestações cutâneas que podem surgir após a ingestão ou contacto da pele com PLV<sup>2,5,42</sup>.

### 4. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de APLV baseia-se na história clínica (idade do início dos sintomas, evolução e duração dos sintomas, relação temporal com ingestão de LV e história familiar de atopia), complementada por testes cutâneos por picada (TCP) e/ou IgE séricas específicas para PLV e uma prova de provocação positiva após dieta de evicção de PLV<sup>8,9,12</sup>.

#### 4.1. Testes cutâneos por picada e IgE específicas

É globalmente aceite que os TCP e o doseamento sérico das IgE específicas para as principais PLV (caseína,  $\beta$ -lactoglobulina e  $\alpha$ -lactoalbumina) podem ser úteis na investigação diagnóstica<sup>2,43,44</sup>. Contudo, uma vez que apresentam alta sensibilidade e baixa especificidade, permitem apenas detetar a sensibilização nas alergias IgE-mediadas não devendo ser utilizados como critérios de diagnóstico definitivos<sup>1,2,5,9</sup>. Para além disso, mais de metade dos doentes sensibilizados não têm alergia alimentar<sup>45</sup>. Apesar destas limitações, as *guidelines* internacionais defendem a realização de um dos testes perante a suspeita de APLV<sup>1,2,9</sup>. Os estudos que apoiam esta posição revelam que quanto mais elevados os títulos de IgE específicas (em particular a caseína) e maior o diâmetro da reação do TCP, maior é a probabilidade de uma nova reação às PLV<sup>46,47</sup> e persistência da APLV<sup>48-50</sup>. Assim, a determinação seriada de IgE específicas pode ser indicativa do processo de aquisição de tolerância às PLV<sup>5</sup>. Para além disso, se os TCP e/ou as IgE séricas específicas forem negativos no momento do diagnóstico, a tolerância é habitualmente adquirida numa idade mais precoce e o risco duma reação aguda grave é menor<sup>9</sup>. Os casos em que os títulos de IgE são persistentemente elevados estão também associados a um risco elevado de desenvolvimento de outras doenças alérgicas, nomeadamente asma, rinoconjuntivite e DA.

#### 4.2. IgE total e testes intradérmicos e epicutâneos

A determinação de IgE total não oferece qualquer vantagem na investigação face à IgE específica isolada<sup>52</sup> e os níveis de anticorpos IgG ou subclasses de IgG contra as PLV não têm qualquer papel no diagnóstico e, por isso, a sua determinação não está recomendada<sup>1,9,53</sup>. Também os testes cutâneos intradérmicos não devem ser realizados devido ao risco de reação alérgica sistémica em doentes sensibilizados<sup>1,2</sup>. Embora, no futuro, as provas epicutâneas (*"patch test"*) possam ter um papel importante no diagnóstico de APLV com IgE específicas negativas<sup>54</sup>, ainda não é consensual a preparação e aplicação do antigénio e a leitura do resultado é subjetiva, pelo que atualmente esta técnica não é recomendada<sup>1,2,9</sup>.

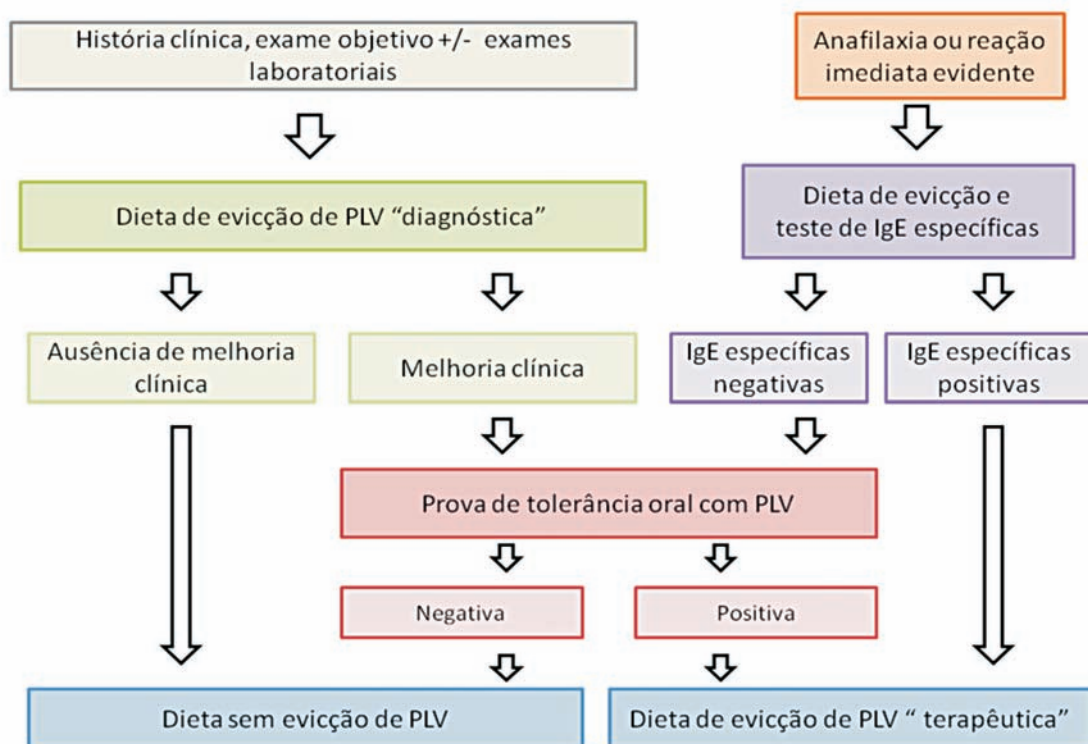
#### 4.3. Dieta de evicção de PLV

Se os sintomas são relevantes e o diagnóstico de APLV é provável, deve ser iniciada uma eliminação diagnóstica das PLV da dieta (da criança e/ou da mãe no caso de aleitamento materno) por um período de tempo limitado, inclusive nos casos com IgE específicas negativas. A sua duração depende das manifestações e deve ser a mais breve possível, mas o suficiente para avaliar se as manifestações são ou não resolvidas ou se permanecem estáveis. O período varia entre três a cinco dias nas crianças com reações imediatas até duas a quatro semanas nos casos com reações tardias. Se após este período não ocorrer melhoria dos sintomas, o diagnóstico de APLV é pouco provável. No entanto, as crianças com manifestações gastrointestinais importantes ou com DA sem melhoria com uma fórmula parcialmente hidrolisada podem beneficiar de um período de observação mais longo com uma fórmula de aminoácidos livres, antes da exclusão de APLV<sup>55</sup>. Se mesmo neste contexto não houver uma melhoria do quadro clínico, é altamente improvável que este tenha origem numa APLV, e assim está indicado suspender a referida fórmula para investigação diagnóstica.

#### 4.4. Prova de Provocação Oral

Após a observação duma melhoria significativa dos sintomas com a dieta de evicção de PLV, o diagnóstico deve ser confirmado com uma prova de provocação oral sob supervisão médica. Uma prova de provocação duplamente cega e controlada por placebo é considerada o *"gold-standard"* no diagnóstico de APLV, mas não é utilizada habitualmente. Na prática é realizada uma prova de provocação em ensaio aberto, ou seja, tantos os pais como os médicos sabem que a criança

## Educação Médica Contínua



**Fig 1** - Algoritmo de atuação na suspeita clínica de alergia às proteínas de leite de vaca em crianças. PLV, proteínas de leite de vaca.

está a ingerir LV<sup>5,1</sup>. As desvantagens do primeiro tipo de prova são o custo e a dificuldade e morosidade na realização enquanto que no segundo é o risco de sobre-diagnóstico<sup>56,57</sup>. Mesmo nos casos com IgE específicas negativas e em que as manifestações potencialmente fatais são extremamente raras, a supervisão médica está sempre indicada para observar o aparecimento de qualquer sinal ou sintoma e ter acesso rápido ao seu tratamento, caso necessário<sup>58,59</sup>.

Existem algumas situações em que a prova de provocação pode ou até deve ser evitada, nomeadamente quando a suspeita clínica de APLV é fortemente apoiada por IgE específicas positivas e nos casos em que a exposição ao antígeno é potencialmente fatal (por ex. história recente de anafilaxia)<sup>60</sup> (Fig. 1).

Se não surgirem sintomas após duas semanas de ingestão regular de LV, o diagnóstico de APLV pode ser excluído. Se, pelo contrário, a APLV for confirmada, os lactentes e crianças devem manter uma dieta de evicção das PLV até aos 9-12 meses de idade ou, pelo menos, durante seis meses, dependendo do que ocorrer primeiro. Posteriormente é realizada uma nova prova de provocação. As crianças que não desenvolverem

manifestações associadas à APLV durante a prova e até uma semana depois podem recomeçar a sua dieta normal com a inclusão de produtos com PLV<sup>2,8,9</sup>.

### 5. ABORDAGEM TERAPÊUTICA

O principal objetivo no tratamento da APLV é evitar o alergénio e, simultaneamente, manter uma dieta equilibrada, nutritiva e saudável tanto da mãe como do filho. A abordagem difere essencialmente se são alimentados com LM ou fórmula para lactentes.

#### 5.1. Aleitamento materno exclusivo

Dado o valor biológico do LM e a sua capacidade de induzir tolerância, de forma multifatorial, é recomendado manter o aleitamento materno exclusivo, pelo menos nos primeiros quatro meses de vida. A mãe e também o filho no caso de já ter iniciado a diversificação alimentar devem fazer evicção das PLV<sup>61</sup> (Tabela 2), sendo aconselhável uma consulta de dietética para planear uma dieta equilibrada nutricionalmente, em particular no aporte de cálcio.

# Educação Médica Contínua

**Tabela 2 - Fontes de proteínas do leite de vaca e proteínas de soja.**

ALIMENTOS QUE CONTÉM PLV	ALIMENTOS QUE CONTÉM PS
Leite, natas, <i>chantilly</i> , manteiga, leite condensado, margarina, mel, soro de leite, lactose, caseína, lactalbumina, iogurtes, queijo, gelado	Soja, sementes de soja Miso Tofu
ALIMENTOS QUE PODEM CONTER PLV	ALIMENTOS QUE PODEM CONTER PS
Carnes processadas, preparados de vegetais, sopas, rebuçados, hambúrgueres, bolos, molhos para saladas, alimentos pré confeccionados (fritos em margarina)	Cereais, pastilhas elásticas, sobremesas, carnes processadas, molhos, temperos, <i>snack's</i> , sopas, espessantes

PLV, proteínas de leite de vaca; PS, proteínas de soja.

## 5.2. Alimentados com Fórmula para Lactentes

Os lactentes alimentados com fórmula para lactentes devem mudar para uma fórmula hipoalérgica, ou seja, uma fórmula tolerada por pelo menos 90% dos lactentes com APLV confirmada<sup>62,63</sup>. A primeira opção é geralmente uma fórmula extensamente hidrolisada (Tabela 3), no entanto, uma fórmula de aminoácidos livres pode estar indicada nos casos graves ou se os sintomas persistem 2-4 semanas com uma fórmula extensamente hidrolisada. A fórmula de aminoácidos livres tem a vantagem de ser absolutamente não alérgica, uma vez que contém aminoácidos em vez de péptidos, mas tem como inconvenientes uma alta osmolaridade, maior custo e mau sabor. A única fórmula de aminoácidos livres existente no mercado nacional é o Neocate LCP®. Se com a sua ingestão os doentes mantiverem o quadro clínico, outros diagnósticos devem ser equacionados.

Em cerca de 17% dos casos de APLV ocorre reação alérgica cruzada com as proteínas de soja<sup>64</sup>, pelo que o uso de fórmulas de soja não é consensual entre as diferentes sociedades científicas. No entanto, estas fórmulas poderão ser uma alternativa em lactentes com mais de seis meses de idade. Quanto aos leites de outros animais apresentam uma elevada reatividade

cruzada (superior a 80%) e são nutricionalmente pobres pelo que deverão ser evitadas<sup>65</sup>.

## 5.3. Diversificação alimentar

A introdução dos alimentos sólidos nas crianças com APLV pode ocorrer na idade preconizada e de modo faseado como na restante população, uma vez que a maioria tolera esses alimentos. A partir dos 12 meses de idade é recomendado um nova avaliação dietética individualizada para garantir um aporte adequado de nutrientes, nomeadamente proteínas, cálcio e vitaminas A e D. Dadas as possíveis implicações duma dieta restritiva no crescimento e desenvolvimento duma criança é essencial um acompanhamento regular pelo pediatra.

## 5.4. Novas abordagens terapêuticas

Nos últimos anos verificou-se um interesse crescente na imunoterapia oral e sublingual como opção terapêutica na APLV, sobretudo em crianças com idade superior a dois anos<sup>66,67</sup>. A imunoterapia pode levar a um aumento da tolerância nos doentes com APLV persistente<sup>68</sup> ou até induzir uma tolerância permanente<sup>66</sup>. No entanto, os estudos realizados até à atualidade revelaram resultados díspares pelo que é necessário uma maior investigação nesta área<sup>67,69,70</sup>. A administração de anticorpos monoclonais como terapêutica coadjuvante está também sob investigação no contexto de indução de tolerância alimentar com resultados promissores<sup>71</sup>.

**Tabela 3 - Fórmulas extensamente hidrolisadas.**

<ul style="list-style-type: none"> <li>Althéra (Nestlé®)</li> <li>Aptamil pepti 1 (Milupa®)</li> <li>Aptamil pepti 2 (Milupa®)</li> <li>Blédine Nutrilon pepti 1 (Milupa®)</li> <li>Blédine Nutrilon pepti 2 (Milupa®)</li> </ul>	<p><b>Sem lactose:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Nutribén hidrolisado (Alter®)</li> <li>Nutramigen 1 (Mead Johnson®)</li> <li>Nutramigen 2 (Mead Johnson®)</li> </ul> <p><b>À base de proteínas de soja:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pregestimil (Milupa®)</li> </ul>
---	---

## 6. PREVENÇÃO

Na última década têm sido estudadas várias atitudes de prevenção, mas apenas o aleitamento materno



## Educação Médica Contínua

exclusivo nos primeiros seis meses de vida foi comprovado<sup>12,72-74</sup>. Assim, não existe evidência do efeito preventivo da dieta materna com evicção de PLV durante a gravidez e aleitamento, nem da suplementação com pré e probióticos<sup>15,72,75,76</sup>. É discutível a administração de fórmula parcialmente hidrolisada em lactentes não amamentados e com familiares de primeiro grau com APLV. Segundo uma meta-análise, não existe evidência suficiente para o seu uso na prevenção em crianças de risco<sup>77</sup>. No entanto, alguns autores defendem a sua utilização pelo menos durante os primeiros quatro meses de vida nessas crianças<sup>72,78</sup>.

### 7. EVOLUÇÃO

A APLV é geralmente transitória. Aproximadamente 50% dos doentes desenvolvem tolerância antes dos 12 meses, 75% antes dos três anos e 90% até aos seis anos de idade<sup>79</sup>. Dados recentes revelam uma alteração na história natural da doença com uma tendência para duração mais prolongada<sup>80</sup>. São indicadores de persistência mais prolongada de intolerância: doença IgE mediada, alta sensibilização à caseína, existência de sensibilizações concomitantes e a persistência de intolerância aos cinco anos de idade<sup>80-82</sup>. Dos doentes com APLV, 18 a 50% desenvolvem alergias a outros alimentos<sup>82,83</sup>.

### 8. CONCLUSÕES

A APLV é uma doença cada vez mais prevalente mas frequentemente diagnosticada incorretamente, pelo que é importante que qualquer clínico que trabalhe com crianças tenha conhecimento dos seus critérios de diagnóstico e abordagem terapêutica. Pode ocorrer em doentes alimentados exclusivamente com LM ou com fórmula para lactentes. A apresentação clínica da APLV não é patognomónica, pelo que uma história detalhada é essencial. Dentre as manifestações, as cutâneas são das mais comuns, com predomínio da urticária, angioedema e DA. Os TCP e as IgE específicas têm baixa especificidade, pelo que o "gold-standard" é a prova de provocação duplamente cega controlada por placebo após um período com dieta de evicção. O aleitamento materno com evicção de PLV pela mãe é a melhor opção terapêutica; só quando esta não é possível se deve optar por uma fórmula extensamente hidrolisada ou, nos casos graves ou que se mantêm sintomáticos, uma fórmula à base de aminoácidos.

### REFERÊNCIAS

1. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, Wood RA, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 12(6):S1-58.
2. Fiocchi A, Brozek J, Schunemann H, Bahna SL, von Berg A, Beyer K, et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *Pediatr Allergy Immunol*. 2010; 21(21):1-125.
3. Venter C, Pereira B, Grundy J, Clayton CB, Roberts G, Higgins B, et al. Incidence of parentally reported and clinically diagnosed food hypersensitivity in the first year of life. *J Allergy Clin Immunol*. 2006; 117:1118-24.
4. Venter C, Pereira B, Voigt K, Grundy J, Clayton CB, Higgins B, et al. Prevalence and cumulative incidence of food hypersensitivity in the first 3 years of life. *Allergy*. 2008; 63:354-9.
5. Kneepkens FCM, Meijer Y: Clinical practice. Diagnosis and treatment of cow's milk allergy. *Eur J Pediatr*. 2009; 168:891-6.
6. Sicherer SH. Epidemiology of food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 127:594-602.
7. McBride D, Keil T, Grabenhenrich L, Dubakiene R, Drasutiene G, Fiocchi A, et al. The EuroPrevall birth cohort study on food allergy: baseline characteristics of 12,000 newborns and their families from nine European countries. *Pediatr Allergy Immunol*. 2012; 23:230-9.
8. Greef E, Hauser B, Devreker T, Veereman-Wauters G, Vandenplas Y. Diagnosis and management of cow's milk protein allergy in infants. *World J Pediatr*. 2012; 8:19-24.
9. Koletzko S, Niggemann B, Arato A, Dias JA, Heuschkel R, Husby S, et al. Diagnostic Approach and Management of Cow's-Milk Protein Allergy in Infants and Children: ESPGHAN GI Committee Practical Guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012; 55(2):221-9.
10. Fiocchi A, Schunemann HJ, Brozek J, Restani P, Beyer K, Troncone R, et al. Diagnosis and rationale for action against cow's milk allergy (DRACMA): a summary report. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 126:1119-28.
11. Brill H. Approach to milk protein allergy in infants. *Can Fam Physician*. 2008; 54:1258-64.
12. Vandenplas Y, Brueton M, Dupont C, David Hill D,

## Educação Médica Contínua

- Isolauro E, Koletzko S, et al. Guidelines for diagnosis and management of cow's milk protein allergy in infants. *Arch Dis Child*. 2007; 92:902-8.
13. Host A, Husby S, Osterballe O. A prospective study of cow's milk allergy in exclusively breast-fed infants. Incidence, pathogenetic role of early inadvertent exposure to cow's milk formula, and characterization of bovine milk protein in human milk. *Acta Paediatr Scand*. 1988; 77(5):663-70.
14. Saarinen KM, Juntunen-Backman K, Jarvenpaa AL, Klemetti P, Kuitunen P, Lope L, et al. Breast-feeding and the development of cow's milk protein allergy. *Adv Exp Med Biol*. 2000; 478:121-30.
15. Benhamou AH, Templa MGS, Belli DC, Eigenmann PA: An overview of cow's milk allergy in children. *Swiss Med Wkly*. 2009; 139(21-22):300-7.
16. American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition: Hypoallergenic infant formula. *Pediatrics*. 2000; 106:346-9.
17. Dias A, Santos A, Pinheiro JA. Persistence of cow's milk allergy beyond two years of age. *Allergol Immunopathol*. 2009; 10:1-5.
18. Wal JM. Cow's milk allergens. *Allergy*. 1998; 53:1013-22.
19. Shek LPC, Bardina L, Castro R, Sampson HA, Beyer K. Humoral and cellular responses to cow milk proteins in patients with milk-induced IgE-mediated and non-IgE mediated disorders. *Allergy*. 2005; 60:912-9.
20. Saarinen UM, Kajosaari M. Breastfeeding as prophylaxis against atopic disease: prospective follow-up study until 17 years old. *Lancet*. 1995; 346:1065-9.
21. Sampson HA. Fatal food-induced anaphylaxis. *Allergy*. 1998; 53:125-30.
22. Sampson HA, Mendelson L, Rosen JP. Fatal and near-fatal anaphylactic reactions to food in children and adolescents. *N Engl J Med*. 1992; 327:380-4.
23. Caldeira F, Cunha J, Ferreira MG. Alergia a proteínas de leite de vaca. Um desafio diagnóstico. *Acta Med Port*. 2011; 24:505-10.
24. Dias A, Santos A, Pinheiro JA: Persistence of cow's milk allergy beyond two years of age. *Allergol Immunopathol*. 2009; 10:1-5.
25. Ramirez DA, Bahna SL. Food hypersensitivity by inhalation. *Clin Mol Allergy*. 2009; 7:4-5.
26. Tan BM, Sher MR, Good RA, Bahna SL. Severe food allergies by skin contact. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2001; 86:583-7.
27. Eda A, Sugai K, Shioya H, Fujitsuka A, Ito S, Iwata T, et al. Acute allergic reaction due to milk proteins contaminating lactose added to corticosteroid for injection. *Allergol Int*. 2009; 58:137-9.
28. Killig C, Werfel T. Contact reactions to food. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2008; 8:209-14.
29. Klemola T, Vanto T, Juntunen-Backman K, Kalimo K, Korpela R, Varjonen E. Allergy to soy formula and to extensively hydrolyzed whey formula in infants with cow's milk allergy: a prospective, randomized study with a follow-up to the age of 2 years. *J Pediatr*. 2002; 140:219-24.
30. Pourpak Z, Farhodi A, Mahmoudi M, Movaheidi M, Ghargozlou M, Kazemnejad A, et al. The Role of Cow Milk Allergy in Increasing the Severity of Atopic Dermatitis. *Immunol Invest*. 2004; 33(1):69-79.
31. Novembre E, Vierucci A. Milk allergy/intolerance and atopic dermatitis in infancy and childhood. *Allergy*. 2001; 56(67):105-8.
32. Hill DJ, Hosking CS, de Benedictis FM, Oranje AP, Diepgen TL, Bauchau V. Confirmation of the association between high levels of immunoglobulin E food sensitization and eczema in infancy: an international study. *Clin Exp Allergy*. 2008; 38:161-8.
33. de Boissieu D, Matarazzo P, Rocchiccioli F, Dupont C. Multiple food allergy: a possible diagnosis in breastfed infants. *Acta Paediatr*. 1997; 86:1042-6.
34. Nitta A, Suzumura H, Tsuboi M, Yoshihara S, Arikawa O. Cow's milk allergy with severe atopic dermatitis in a 605-g extremely low birth weight infant. *J Pediatr*. 2006; 148:282.
35. Hill DJ, Hosking CS. Food allergy and atopic dermatitis in infancy: an epidemiologic study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2004; 15:421-7.
36. Guillet G, Guillet MH. Natural history of sensitizations in atopic dermatitis. *Arch Dermatol*. 1992; 128:187-92.
37. García C, El-Qutob D, Martorell A, Febrer I, Rodríguez M, Cerda JC, et al. Sensitization in early age to food allergens in children with atopic dermatitis. *Allergol Immunopathol*. 2007; 35:15-20.
38. Sampson HA, McCaskill CM. Food hypersensitivity in atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2003; 3:211.
39. Fiocchi A, Bouygue GR, Martelli A, Terracciano L, Sarratud T. Dietary treatment of childhood atopic eczema/dermatitis syndrome (AEDS). *Allergy*. 2004; 59(78):78-85.
40. Bath-Hextall F, Delamere FM, Williams HC.



## Educação Médica Contínua

- Dietary exclusions for improving established atopic eczema in adults and children: systematic review. *Allergy*. 2009; 64:258-64.
41. Werfel T, Ballmer-Weber B, Eigenmann PA, Niggemann B, Rancé F, Turjanmaa K, et al. Eczematous reactions to food in atopic eczema: position paper of the EAACI and GA2LEN. *Allergy*. 2007; 62:723-8.
  42. Noh G, Lee JH. Food Allergy in Atopic Dermatitis, Atopic Dermatitis – Disease Etiology and Clinical Management. Rijeka: InTech; 2012. [consultado em Out 2013]. Disponível em: <http://www.intechopen.com/books/atopic-dermatitis-disease-etiology-and-clinical-management>
  43. Keskin O, Tuncer A, Adaglioglu G, Sekerel BE, Sackesen C, Kalayci O. Evaluation of the utility of atopy patch testing, skin prick testing, and total and specific IgE assays in the diagnosis of cow's milk allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2005; 94:553-60.
  44. Niggemann B, Beyer K. Diagnostic pitfalls in food allergy in children. *Allergy*. 2005; 60:104-7.
  45. Roberts S. Challenging times for food allergy tests. *Arch Dis Child*. 2005; 90:564-6.
  46. Celik-Bilgili S, Mehl A, Verstege A, Staden U, Nocon M, Beyer K, et al. The predictive value of specific immunoglobulin E levels in serum for the outcome of oral food challenges. *Clin Exp Allergy*. 2005; 35:268-73.
  47. Verstege A, Mehl A, Rolinck-Werninghaus C, Staden U, Nocon M, Beyer K, et al. The predictive value of the skin prick test weal size for the outcome of oral food challenges. *Clin Exp Allergy*. 2005; 35:1220-6.
  48. Skripak JM, Matsui EC, Mudd K, Wood RA. The natural history of IgE mediated cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 120:1172-7.
  49. Sicherer SH, Sampson HA. Cow's milk protein-specific IgE concentrations in two age groups of milk-allergic children and in children achieving clinical tolerance. *Clin Exp Allergy*. 1999; 29:507-12.
  50. Docena GH, Fernandez R, Chirido FG, Fossati CA. Identification of casein as the major allergenic and antigenic protein of cow's milk. *Allergy*. 1996; 51:412-6.
  51. Shek LP, Soderstrom L, Ahlstedt S, Beyer K, Sampson HA. Determination of food specific IgE levels over time can predict the development of tolerance in cow's milk and hen's egg allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2004; 114:387-91.
  52. Mehl A, Verstege A, Staden U, Kulig M, Nocon M, Beyer K, et al. Utility of the ratio of food-specific IgE/total IgE in predicting symptomatic food allergy in children. *Allergy*. 2005; 60:1034-9.
  53. Stapel SO, Asero R, Ballmer-Weber BK, Knol EF, Strobel S, Vieths S, et al. Testing for IgG4 against foods is not recommended as a diagnostic tool: EAACI task force report. *Allergy*. 2008; 63:793-6.
  54. Dupont C, Soulaïnes P, Lapillonne A, Donne N, Kalach N, Benhamou P. Atopy patch test for early diagnosis of cow's milk allergy in preterm infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010; 50:463-4.
  55. de Boissieu D, Dupont C. Allergy to extensively hydrolysed cows' milk proteins in infants: safety and duration of amino acid-based formula. *J Pediatr*. 2002; 141:271-3.
  56. Venter C, Pereira B, Voigt K, Grundy J, Clayton CB, Gant C, et al. Comparison of open and double-blind placebo-controlled food challenges in diagnosis of food hypersensitivity amongst children. *J Hum Nutr Diet*. 2007; 20:565-79.
  57. Bindselev-Jensen C, Ballmer-Weber BK, Bengtsson U, Blanco C, Ebner C, Hourihane J, et al. Standardization of food challenges in patients with immediate reactions to foods — Position paper from the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy*. 2004; 59:690-97.
  58. Barbi E, Gerarduzzi T, Longo G, Ventura A. Fatal allergy as a possible consequence of long-term elimination diet. *Allergy*. 2004; 59:668-9.
  59. Flinterman AE, Knulst AC, Meijer Y, Bruijnzeel-Koomen CA, Pasmans SG. Acute allergic reactions in children with AEDS after prolonged cow's milk elimination diets. *Allergy*. 2006; 61:370-4.
  60. Niggemann B, Rolinck-Werninghaus C, Mehl A, Mehl A, Binder C, Ziegert M, Beyer K. Controlled oral food challenges in children - when indicated, when superfluous? *Allergy*. 2005; 60:865-70.
  61. Kleinman RE, Bahna S, Powell GF, Sampson HA. Use of infant formulas in infants with cow milk allergy: a review and recommendations. *Pediatr Allergy Immunol* 1991; 2:146-55.
  62. Rigo J, Salle BL, Putet G, Senterre J. Nutritional evaluation of various protein hydrolysate formulae in term infants during the first month of life. *Acta Paediatr*. 1994; 402:100-4.
  63. Hernell O, Lonnerdal B. Nutritional evaluation of protein hydrolysate formulas in healthy term infants: plasma amino acids, hematology, and trace elements. *Am J Clin Nutr*. 2003; 78:296-301.

## Educação Médica Contínua

64. Turck D, Grillon C, Lachambre E, Robiliard P, Beck L et al. Adequacy and safety of an formula with a protein/energy ratio of 1.8g/100 Kcal and enhanced protein efficiency for term infants during the first 4 months of life. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006; 43:364-71.
65. Agget PJ, Agostoni C, Goulet O, Hernell O, Koletzko B et al. Antireflux or antiregurgitation milk products for infants and young children: A commentary by ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006; 34:496-8.
66. Longo G, Barbi E, Berti I et al. Specific oral tolerance induction in children with very severe cow's milk induced reactions. *J Allergy Clin Immunol.* 2008; 121:343-7.
67. Staden U, Rolinck-Werninghaus C, Brewe F et al. Specific oral tolerance induction in food allergy in children: efficacy and clinical patterns of reaction. *Allergy.* 2007; 62:1261-9.
68. Skripak JM, Nash SD, Rowley H et al. A randomized, double-blind placebo-controlled study of milk oral immunotherapy for cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2008; 122:1154-60.
69. Staden U, Blumchen K, Blankenstein N et al. Rush oral immunotherapy in children with persistent cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2008; 122:418-9.
70. Nowak-Węgrzyn A, Sampson HA. Future therapies for food allergies 1. *J Allergy Clin Immunol.* 2011; 127:558-73.
71. Noh G, Lee SS. A pilot study of interferon-gamma-induced specific oral tolerance induction for immunoglobulin E-mediated anaphylactic food allergy. *J Interferon Cytokine Res.* 2009; 29:667-75.
72. Orsi M, Fernandez A, Follett FR, Marchisone S, Saieg G, Busoni VB, et al. Alergia a la proteína de la leche de vaca: Proposta de guía para manejo de lo niños con alergia a la proteína de la leche de vaca. *Arch Argent Pediatr.* 2009; 107:459-70.
73. American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition: Hypoallergenic infant formula. *Pediatrics.* 2000; 106:346-9.
74. Muraro A, Dreborg S, Halken S et al: Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children. Part III: Critical review of published peer-reviewed observational and interventional studies and final recommendations. *Pediatric Allergy Immunol.* 2004; 15:291-307.
75. Kramer MS, Kakuma R. Maternal dietary antigen avoidance during pregnancy and/or lactation for preventing or treating atopic disease in the child. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012:CD000133.
76. Lijja G, Dannaeus A, Foucard T et al. Effects of maternal diet during late pregnancy and lactation on the development of atopic diseases in infant up to 18 months of age: in vivo results. *Clin Exp Allergy.* 1989; 19:473-9.
77. Osborn DA, Sinn J. Formulas containing hydrolysed protein for prevention of allergy and food intolerance in infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006:CD003664.
78. Høst A, Halken S, Muraro A, Dreborg S, Nigemann B et al. Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2008; 19:1-4.
79. Host A, Halken S, Jacobsen HP, et al. Clinical course of cow's milk protein allergy/intolerance and atopic diseases in childhood. *Pediatr Allergy Immunol.* 2002; 13:23-8.
80. Skripak JM, Matsui EC, Mudd K, Wood RA. The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2007; 120:1172-7.
81. Saarinen KM, Pelkonen AS, Makela MJ, Savilahti E. Clinical course and prognosis of cow's milk allergy are dependent on milk-specific IgE status. *J Allergy Clin Immunol.* 2005; 116:869-75.
82. Santos A, Dias A, Pinheiro JA. Predictive factors for the persistence of cow's milk allergy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010; 21:1127-34.
83. Host A. Clinical course of cow's milk protein allergy and intolerance. *Pediatr Allergy Immunol.* 1998; 9:48-52.

## Educação Médica Contínua

### VERIFIQUE O QUE APRENDEU

**1. Sobre a alergia às proteínas de leite de vaca (APLV), assinale a opção falsa:**

- a) Constitui a alergia alimentar mais comum na primeira infância.
- b) Resulta de uma reação imunológica a uma ou mais PLV.
- c) Não ocorre nos lactentes alimentados exclusivamente com leite materno.
- d) A antibioterapia nos primeiros meses vida parece predispor ao aparecimento de APLV.

**2. Sobre as manifestações clínicas na APLV, assinale a opção verdadeira:**

- a) A apresentação clínica é heterogénea e inespecífica.
- b) As manifestações cutâneas e gastrointestinais são pouco frequentes.
- c) A dermatite atópica resulta apenas de reações não IgE mediadas.
- d) A urticária não ocorre por inalação ou contacto com as proteínas de leite de vaca.

**3. Qual dos exames complementares de diagnóstico não está recomendado na abordagem diagnóstica:**

- a) IgE séricas específicas.
- b) IgE total.
- c) Testes intradérmicos.
- d) b + c

**4. Relativamente ao tratamento da APLV, assinale a opção falsa:**

- a) O aleitamento materno deve ser suspenso.
- b) A primeira opção terapêutica é geralmente uma fórmula extensamente hidrolisada.
- c) As fórmulas de soja são uma alternativa em lactentes com mais de seis meses de idade.
- d) Uma fórmula de aminoácidos livres pode estar indicada nos casos graves /ou refratários à terapêutica com fórmula extensamente hidrolisada.

Respostas: 1. c); 2. a); 3. d); 4.a)